

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年7月5日 (05.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/47556 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, 38/08, 38/48, A61P 27/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08687

(22) 国際出願日: 2000年12月8日 (08.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平 11/369996

1999年12月27日 (27.12.1999) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 扶桑薬品工業株式会社 (FUSO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1丁目7番10号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 荒木宏昌 (ARAKI, Hiromasa) [JP/JP]; 〒639-1017 奈良県大和郡山市藤原町1-12 Nara (JP). 川畑篤史 (KAWABATA, Atsufumi) [JP/JP]; 〒635-0022 奈良県大和高田市日之出町16-33-204 Nara (JP). 田中修一 (TANAKA, Shuichi) [JP/JP]; 〒598-0092 大阪府泉南郡田尻町大字吉見620-25 Osaka (JP). 河合健蔵 (KAWAI, Kenzo) [JP/JP]; 〒580-0011 大阪府松原市西大塚2-466-180 Osaka (JP). 西村幸容 (NISHIMURA, Sachiyō) [JP/JP]; 〒633-0053

奈良県桜井市谷公園町488番地の2 Nara (JP). 西川裕之 (NISHIKAWA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒635-0226 奈良県香芝市五位堂26-8 Nara (JP).

(74) 代理人: 青山 蔦, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: COMPOSITION PROMOTING LACRIMAL SECRETION

(54) 発明の名称: 涙液分泌促進組成物

(57) Abstract: A composition promoting lacrimal secretion which can be safely and efficaciously used in the treatment of promoting lacrimal secretion different from the conventional treatment of supplying lacrimal components. This composition is characterized by containing a component activating PAR-2. Also, contact lenses carrying and/or containing this composition are provided.

(57) 要約:

WO 01/47556 A1

従来の涙液成分の補充療法ではなく、涙液分泌促進療法において、安全で効果的に用いることのできる涙液分泌組成物を提供する。この組成物は、PAR-2を活性化させる成分を含むことを特徴とする。また、該組成物を保持および/または含有するコンタクトレンズも提供する。

## 明細書

## 涙液分泌促進組成物

## 5 技術分野

本発明は、涙液分泌減少に伴う眼疾患、すなわち、乾燥眼（ドライアイ）、角膜上皮剥離、角膜炎、角膜潰瘍、結膜炎等を治療および／または予防するための涙液分泌促進組成物に関する。さらには、該涙液分泌促進組成物を含有する、D D S（ドラッグデリバリーシステム）製剤、経皮吸収製剤、局所眼用剤（点眼剤、眼軟膏等）およびコンタクトレンズ用組成物に関する。

## 10 背景技術

近年、コンタクトレンズの普及やVDT作業の増加と共にドライアイ患者が増加している。ドライアイは、眼乾燥、角膜充血、異物感および搔痒感等の症状を呈し、主として涙液の分泌量低下により角膜障害をきたす疾患である。また、ドライアイは重度になると視力障害や眼精疲労も引き起こすと言われている。

20 涙液の分泌量低下の原因として、ライリー・デイ（Riley-day）症候群、シャイ・ダラガー（Shy-Drager）症候群、シェーグレン（Sjögren）症候群、サルコイドーシス、アミロイドーシス、放射線照射治療の後遺症、兎眼症、ビタミンA欠乏症、スティーブンス・ジョンソン（Stevens-Johnson）症候群、眼類天疱瘡、眼瞼縁炎、マイボーム腺炎、眼内手術の後遺症、コンタクトレンズ障害、糖尿病性角膜上皮症、VDT作業あるいは長時間にわたる運転等が考えられている。

25 涙液は眼球と大気が接する境界部に存在し、眼球の最外層を覆う厚さ約7μmの薄い液層である。涙液は、外側から油層・水層・ムチン層の3層構造を有しており、各層とも眼球の乾燥防止に重要な役割を担っている。涙液の厚さの大部分を占める水層は、油層とムチン層の間に存在することにより水層の減少を防止し、眼球の潤滑性を維持している。油層は、主にマイボーム腺と呼ばれる瞼の周りに存在する腺から産生され、水層全体を覆うことにより水分蒸発を防止している。ゆえに、マイボーム腺炎により油層の産生が低下すると水層が蒸発しやすくなり、

ドライアイの症状を呈することとなる。ムチン層は疎水性である角膜上皮の表面を覆うことにより親水性に変え、水層を角膜上皮の表面に保持する機能を有している。

涙液はドライアイ防止のみならず様々な機能を有している。涙液が有するその他の機能としては、例えば、角膜と結膜の保護、静菌作用、細菌・真菌およびウイルス等からの感染防御、角膜への酸素や種々の栄養の供給と炭酸ガスや代謝産物の除去、角膜や結膜に障害が加わった場合の障害性刺激の希釈と除去、創傷治癒に関する上皮成長因子等の液性成分やフィブロネクチン等の血液成分の障害部位への運搬、角膜や結膜上皮細胞の保持および創傷治癒の調節等がある。

現在、涙液分泌減少を治療することを目的として、様々な人工涙液型点眼剤が市販されている。しかしながら、これらの多くは無機塩類や金属キレート剤を含んだ製剤で涙液補充を目的として使用されており、涙液の減少に伴う眼の乾燥感の解消には一時的には有用であるが、涙液の分泌量自体には変化を及ぼさないため効果に持続性がない。また、ドライアイによるコンタクトレンズ装着時の異物感や痒み、眼の灼熱感等の不快感を持続的に除去させるのは困難である。さらに、マイボーム腺での油層の産生量が少ない人が点眼回数を増加させると、油層およびムチン層が洗い流されることにより、眼の乾燥感がさらに強くなる。これは、涙液の分泌量自体を増加させる涙液分泌促進療法ではなく、涙液成分の補充療法を行っているという問題に帰一する。

公知の涙液分泌促進療法として、ピロカルピン等のムスカリニン性薬物による涙液分泌刺激剤を使用する方法があるが、副作用の問題等により満足のいく製剤ではなかった。ゆえに、眼科医およびドライアイ患者は、効果としては一時的であることを知りながら涙液補充療法を探らざるを得なかった。

上記したように、眼科医およびドライアイ患者からは、従来の涙液成分の補充療法ではなく、涙液分泌促進療法において、安全で効果的に用いることのできる涙液分泌促進組成物の開発が望まれていた。

一方、PAR (Protease-activated receptor) は 7 回膜貫通型の G 蛋白共役受容体に属し、プロテアーゼによって活性化される受容体であることが知られている (Hollenberg, M. D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996 ; Hollenberg,

M.D. ; Trends Pharmacol. Sci., 20, 271-273, 1999)。PARはプロテアーゼにより細胞外ドメインのある特定のN末端部位で切断され、新しいN末端を露出させる。新たに露出したN末端が鎖状リガンドとなって自身の活性部位に結合することにより、受容体の活性化が起こるものと考えられている (Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996 ; Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 20, 271-273, 1999 ; Vu, T.K. et al., Cell, 64, 1057-68, 1991)。

PARにはPAR-1、PAR-2、PAR-3およびPAR-4のサブタイプが存在し、それぞれ機能が異なることが報告されている。PAR-1、PAR-3およびPAR-4はトロンビンによって活性化され (Vu, T. K. et al., Cell, 64, 1057-1063, 1991 ; Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996 ; Ishihara, H. et al., Nature, 386, 502-6, 1997 ; Kahn, M. L. et al., Nature, 394, 690-4, 1998 ; Xu, W. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 6642-6, 1998)、PAR-2はトリプシン (Nystedt, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 9208-12, 1994 ; Molino, M. et al., J. Biol. Chem., 272, 6011-7, 1997) およびトリプターゼ (Molino, M. et al., J. Biol. Chem., 272, 6011-7, 1997 ; Fox, M. T. et al., FEBS Lett, 417, 267-9, 1997) によって活性化されることが判明している。

PAR-1 (Vu, T.K. et al., Cell, 64, 1057-1063, 1991)、PAR-2 (Nystedt, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 9208-12, 1994)、PAR-3 (Ishihara, H. et al., Nature, 386, 502-6, 1997) およびPAR-4 (Kahn, M. L. et al., Nature, 394, 690-4, 1998 ; Xu, W. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 6642-6, 1998) のアミノ酸配列上での切断部位が知られており、PAR-1、PAR-2およびPAR-4に関しては、切断部位の活性アミノ酸配列に基づいて合成した5～6個のアミノ酸からなる合成ペプチドを外来性に与えることにより、これらの受容体が活性化されることも知られている (Vu, T.K. et al., Cell, 64, 1057-68, 1991 ; Nystedt, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 9208-12, 1994 ; Ishihara, H. et al., Nature, 386, 502-6, 1997 ; Kahn, M. L. et al., Nature, 394, 690-4,

1998 ; Xu, W. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 6642-6, 1998 ; Dery, O. et al., Am. J. Physiol., 274, C1429-52, 1998)。

PAR-2を介する細胞内シグナルの1つとして、inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP3) およびプロテインキナーゼC系の活性化が知られている  
5 (Hollenberg, M. D., Trends Pharmacol. Sci., 20, 271-273, 1999 ; Dery, O. et al., Am. J. Physiol., 274, C1429-52, 1998 ; Zheng, X. L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 285, 325-34, 1998)。

PAR-2に関しては、炎症反応 (Cirono, G. et al., J. Exp. Med., 183, 821-827, 1996 ; Kawabata, A et al., Br. J. Pharmacol., 125, 419-422, 1998) 、胃血管および気管の収縮および弛緩作用 (Saifeddine, M. et al., Br. J. Pharmacol., 118, 521-531, 1996 ; Moffatt, J. D. et al., Br. J. Pharmacol., 125, 591-594, 1998 ; Cocks, T. M. et al., Nature, 398, 156-160, 1999 ; Hollenberg, M. D. et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 75, 832-884, 1997) が報告されている。また、PAR-2は前立腺、小腸、結腸、  
10 肝臓、腎臓および肺臓での発現が報告されている (Stephan, K. B. et al., Biochem. J., 341, 1009-1016, 1996)。しかし、PAR-2の涙液分泌に関する報告は現在までに存在せず、本発明者らによって初めてPAR-2を活性化させる成分 (すなわち、アゴニスト) が涙液分泌促進作用を有することが証明されたのである。

#### 20 発明の目的

本発明は上記従来技術に鑑みて行われたものであり、本発明の目的は、安全で効果的な涙液分泌促進組成物を提供することである。すなわち、本発明は、従来の涙液成分の補充を目的とした人工涙液型点眼剤、ムスカリノン性薬物による涙液分泌刺激剤等による副作用の問題を解決できる、新たな涙液分泌促進作用を有する組成物を適用することを目的とする。  
25

本発明のこの目的および他の目的ならびに効果を、以下、添付の図面を参照して説明する。

### 図面の簡単な説明

図1は、インビボにおけるPAR-2アゴニストペプチドのラット涙液分泌に対する作用を示す図である。\*\*P<0.01 vs SLp-HN<sub>2</sub> (Tukeyテスト)。

図2は、インビボにおけるPAR-2アゴニストペプチドによるラット涙液分泌亢進作用の用量依存性を示す図である。\*P<0.05、\*\*P<0.01 vs 溶媒(Tukeyテスト)。

### 発明の概要

本発明者らは、涙液分泌促進組成物として好ましい薬剤を開発すべく研究を行い、涙液分泌がPAR-2を活性化させる成分により惹起されることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) PAR-2受容体を活性化させる成分を含むことを特徴とする涙液分泌促進組成物、

(2) 成分がペプチドである(1)記載の涙液分泌促進組成物、

(3) ペプチドが、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH<sub>2</sub> (配列番号1)、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH (配列番号2) およびtrans-シンナモイル-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-オルニチン-NH<sub>2</sub> (配列番号3) から成る群より選択される配列を含むペプチドであることを特徴とする(2)記載の涙液分泌促進組成物、

(4) 成分がタンパク質である(1)記載の涙液分泌促進組成物、

(5) タンパク質がトリプシンおよび/またはトリプターゼである(4)記載の涙液分泌促進組成物、

(6) 成分の失活化または分解を阻害する物質を併用および/または配合することを特徴とする(1)～(5)のいずれか1つに記載の涙液分泌促進組成物、

(7) 物質がペプチダーゼインヒビターであることを特徴とする(6)記載の涙液分泌促進組成物、

(8) ペプチダーゼインヒビターがアマスタチンであることを特徴とする

(7)の涙液分泌促進組成物、

(9) DDS製剤化されていることを特徴とする(1)～(8)のいずれか1

つに記載の涙液分泌促進組成物、

(10) 経皮吸収製剤化されていることを特徴とする (1) ~ (9) のいずれか 1 つに記載の涙液分泌促進組成物、

(11) 眼科用組成物であることを特徴とする (1) ~ (9) のいずれか 1 つに記載の涙液分泌促進組成物、

(12) 眼科用組成物が洗眼剤、点眼剤、眼軟膏剤または眼用ゲル剤の形態であることを特徴とする (11) 記載の涙液分泌促進組成物、

(13) 眼科用組成物がコンタクトレンズ用点眼剤、コンタクトレンズ用保存液、またはコンタクトレンズ用洗浄液の形態であることを特徴とする (11) 記載の涙液分泌促進組成物、

(14) (1) ~ (8) のいずれか 1 つに記載の涙液分泌促進組成物を保持および／または含有することを特徴とするコンタクトレンズ、

(15) (1) ~ (8) のいずれか 1 つに記載の涙液分泌促進組成物を持続的に放出するように、保持および／または含有することを特徴とする (14) 記載のコンタクトレンズ、

(16) (1) ~ (8) のいずれか 1 つに記載の涙液分泌促進組成物を含むことを特徴とする眼疾患治療剤または予防剤、

(17) 眼疾患が、ドライアイ、角膜上皮剥離、角膜炎、角膜潰瘍または結膜炎であることを特徴とする (16) 記載の眼疾患治療剤または予防剤、を提供するものである。

### 発明の詳細な説明

「PAR-2を活性化させる成分」は、PAR-2を活性化する能力を有する、いずれかの天然に存在するかまたは人工的に合成された物質をいい、例えば、ペプチド、タンパク質、他の化合物などを包含する。詳細には、PAR-2を活性化させる成分としては、例えば、天然のPAR-2活性化タンパク質であるトリプシンおよびトリプターゼ、既に報告されているヒトPAR-1アミノ酸配列 (Vu, T. K. et al., Cell, 64(6), 1057-1068, 1991) に基づいて合成され、ヒトPAR-1に対しアゴニスト作用を有し (Hollenberg, M.D., Molec.

Pharmacol., 43, 921-930, 1993)、かつPAR-2に対し弱いアゴニスト作用を有することが知られているSer-Phe-Leu-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>ペプチド(配列番号4)(以下、「SFp-NH<sub>2</sub>」という。)(Kawabata, A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 288, 358-70, 1999)、ラットPAR-2のアミノ酸配列(Saifeddine, M. et al., Br. J. Pharmacol., 118(3), 521-530, 1996)より、ラットPAR-2に対しアゴニスト作用を有するSer-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH<sub>2</sub>ペプチド(配列番号1)(以下、「SLp-NH<sub>2</sub>」という。)(Hollenberg, M. D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996; Nystedt, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 9208-12, 1994)、SLp-NH<sub>2</sub>のC末端がアミド化されていないSer-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OHペプチド(配列番号2)(以下、「SLp-OH」という。)およびPAR-2を特異的に活性化することが報告されているtrans-シンナモイル-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-オルニチン-NH<sub>2</sub>ペプチド(配列番号3)(以下、「tcLp-NH<sub>2</sub>」という。)(Hollenberg, M. D. et al., Can J Physiol Pharmacol, 75, 832-41, 1997)等が挙げられる。さらに、PAR-2に対する抗体またはそのフラグメントも、PAR-2を特異的に活性化するタンパク質またはペプチドとなる可能性がある。

種々の物質を、いずれかの公知の方法に従ってPAR-2を活性化する能力についてスクリーニングすることによって、PAR-2を活性化する成分を得てもよい。例えば、PAR-2と試験物質との相互作用を、放射性同位元素での標識または表面プラズモン共鳴などを使用して直接的に検出することによって、PAR-2と結合する物質をスクリーニングすることができる。PAR-2を発現する細胞または組織におけるPAR-2の活性化によって引き起こされる生物学的活性を指標として、PAR-2を介するシグナル伝達を誘導する物質をスクリーニングしてもよい。さらに、下記の涙液量の測定方法を使用して、涙液分泌促進作用を示す物質をスクリーニングすることができる。PAR-2の活性化についてのアッセイは、例えば、Hollenberg, M. D., Can. J. Physiol. Pharmacol., 75, 832-841, 1997およびKawabata, A., J. Pharmacol. Exp. Ther., 288, 358-370, 1999に記載されている。受容体に結合してこれに作用する物質(すなわち、アゴニスト)についてのスクリーニング方法は当該分野において周知である(例

えば、Hollenberg, M. D., Trends Pharmacol. Sci., 20, 271-273, 1999、Dery, O., Am. J. Physiol., 274, C1429-C1452, 1998、Kawabata, A., J. Pharmacol. Exp. Ther., 288, 358-370, 1990を参照のこと)。

ここで用いる「ペプチド」なる用語は、オリゴペプチドおよび比較的短いポリペプチドをいう。ペプチドは、例えば2～40のアミノ酸残基、好ましくは3～20アミノ酸残基、より好ましくは5～15アミノ酸残基を含む。ペプチドは天然に存在するものであってもよく、または化学的に合成されたものであってもよい。ペプチドは、例えば、Carpino, L. A. et al., J. Org. Chem., 37, 3404-3409, 1972に記載されるような公知の方法に従って合成することができる。ペプチドを組換えDNA技術を使用して製造することも可能である。さらに、ペプチドは修飾または非天然アミノ酸残基を含んでいてもよい。

涙液量は、例えばラットを用いる伊賀らの方法 (Iga, Y. et al., Jpn. J. Pharmacol., 78, 373-80, 1998)などの公知の方法にしたがって、測定することができる。詳細には、ラットをペントバルビタール (50 mg/kg 腹腔内投与) で麻酔し、幅2mmに細切したヒト涙液分泌機能検査紙、シルナル試験紙 (昭和薬品化工業株式会社) をラット下眼瞼に挿入する。一定時間経過後、試験紙を取り去り、試験紙のぬれている長さを、ノギスを用いて測定する。試験物質を投与した際に、統計学的に有意な涙液分泌量の増加が観察されれば、その物質は涙液分泌促進作用を有するといえる。

本発明の涙液分泌促進組成物は、PAR-2を活性化させる成分を含む組成物であり、ドライアイ、角膜上皮剥離、角膜炎、角膜潰瘍または結膜炎などの、涙液分泌を促進することにより、治療または予防することが可能な眼疾患の治療剤または予防剤として有用である。治療剤または予防剤として用いる場合、本発明の涙液分泌促進組成物を、そのままあるいは水に希釈する等の各種処理を施して使用することができ、また、医薬品、医薬部外品、特に点眼用組成物および経皮吸収製剤等に配合して使用することができる。涙液分泌促進剤の配合量は製品に応じて適宜選択されるところではあるが、通常全身投与製剤の場合には、0.01～50重量%、特に0.01～10重量%とことができ、0.001%より少ないと満足する涙液分泌促進作用が認められない可能性があり、また、5

0 %を越えると製品そのものの安定性や香味等の特性が損なわれる可能性がある。

本発明の涙液分泌促進組成物に含まれる PAR-2 を活性化する成分は、薬剤学的に許容される塩として製剤中に含有されていてもよい。薬剤学的に許容される塩としては、例えば無機塩基、有機塩基等の塩基との塩、無機酸、有機酸、塩基性または酸性アミノ酸などの酸付加塩等が挙げられる。無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、アルミニウム、アンモニウム等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、エタノールアミン等の第一級アミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等の第二級アミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、トリエタノールアミン等の第三級アミン等が挙げられる。無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。有機酸としては、例えば、ギ酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、安息香酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。塩基性アミノ酸としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等が挙げられる。酸性アミノ酸としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等が挙げられる。

また、ペプチドおよびタンパク質は生体に存在するペプチダーゼにより分解されることから、PAR-2 を活性化させる成分としてペプチドまたはタンパク質を用いる場合、ペプチダーゼインヒビターであるアマスタチン等の薬物と併用あるいは配合することにより、PAR-2 を活性化する作用の持続性を高めることができる。上記成分がペプチドでない場合、当業者は適切に、この成分を失活化または分解する物質を同定し、これを阻害する物質を選択し、これを併用あるいは配合できる。

本発明の医薬組成物の投与方法として、経口投与、眼局所投与、静脈内投与、経粘膜投与、経皮投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸内投与等が適宜選択でき、その投与方法に応じて、種々の製剤として用いることができる。以下に、各製剤について記載するが、本発明において用いられる剤型はこれらに限定されるもの

ではなく、医薬製剤の分野において通常用いられる各種製剤として用いることができる。

#### 全身投与製剤

涙液分泌低下の治療薬として用いる場合には、PAR-2を活性化させる成分の経口投与量は、3 mg/kg～300 mg/kgの範囲が好ましく、より好ましくは10 mg/kg～100 mg/kgである。全身投与を行う場合、特に静脈内投与の場合には老若男女または体型等により変動があるが、有効血中濃度が2 μg/mL～200 μg/mL、より好ましくは5 μg/mL～100 μg/mLの範囲となるように投与すべきである。

経口投与を行う場合の剤型として、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、錠剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤およびシロップ剤等があり、適宜選択することができる。また、それら製剤について徐放化、安定化、易崩壊化、難崩壊化、腸溶性化、易吸収化等の修飾を目的に応じて施すことができる。また、口腔内投与を行う場合の剤型として、咀嚼剤、舌下剤、バッカル剤、トローチ剤、軟膏剤、貼布剤、液剤等があり、適宜選択することができる。また、それら製剤について徐放化、安定化、易崩壊化、難崩壊化、腸溶性化、易吸収化等の修飾を施すことができる。

上記の各剤型について、公知のドラッグデリバリーシステム（DDS）の技術を採用することができる。本明細書に言うDDS製剤とは、徐放化製剤、局所適用製剤（トローチ、バッカル錠、舌下錠等）、薬物放出制御製剤、腸溶性製剤および胃溶性製剤等、投与経路、バイオアベイラビリティー、副作用等を勘案した上で、最適の製剤形態にした製剤を言う。

DDSの構成要素には基本的に薬物、薬物放出モジュール、被膜および治療プログラムがあり、各々の構成要素について、特に放出を停止させた時に速やかに血中濃度が低下する半減期の短い薬物が好ましく、投与部位の生体組織と反応しない被膜が好ましく、さらに、設定された期間において最良の薬物濃度を維持する治療プログラムを有するのが好ましい。薬物放出モジュールは、基本的に薬物貯蔵庫、放出制御部、エネルギー源および放出孔または放出表面を有している。これら基本的構成要素は全て揃っている必要はなく、適宜追加あるいは削除等を

行い、最良の形態を選択することができる。

DDSに使用できる材料としては、高分子、シクロデキストリン誘導体、レシチン等がある。高分子には不溶性高分子（シリコーン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・ビニルアルコール共重合体、エチルセルロース、セルロースアセテート等）、水溶性高分子およびヒドロキシルゲル形成高分子（ポリアクリルアミド、ポリヒドロキシエチルメタクリレート架橋体、ポリアクリル架橋体、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、水溶性セルロース誘導体、架橋ポロキサマー、キチン、キトサン等）、徐溶解性高分子（エチルセルロース、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体の部分エステル等）、胃溶性高分子（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースナトリウム、マクロゴール、ポリビニルピロリドン、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマー等）、腸溶性高分子（ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、アクリル酸系ポリマー等）、生分解性高分子（熱凝固または架橋アルブミン、架橋ゼラチン、コラーゲン、フィブリン、ポリシアノアクリレート、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリ $\beta$ ヒドロキシ酢酸、ポリカプロラクトン等）があり、剤型によって適宜選択することができる。

特に、シリコーン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン-ビニルアルコール共重合体、メチルビニルエーテル・無水マレインサン共重合体の部分エステルは、薬物の放出制御に使用でき、セルロースアセテートは浸透圧ポンプの材料として使用でき、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースは徐放性製剤の膜素材として使用でき、ポリアクリル架橋体は口腔粘膜あるいは眼粘膜付着剤として使用できる。

また、製剤中にはその剤形（経口投与剤、注射剤、座剤、経皮吸収製剤等の公知の剤形）に応じて、溶剤、賦形剤、コーティング剤、基剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、溶解補助剤、懸濁化剤、粘稠剤、乳化剤、安定剤、緩衝剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤、矯味剤、芳香剤、着色剤等の添加剤を加えて製造することができる。

できる。

これらの各添加剤について、それぞれ具体例を挙げて例示するが、これらに特に限定されるものではない。

5 溶剤：精製水、注射用水、生理食塩水、ラッカセイ油、エタノール、グリセリン、

賦形剤：デンプン類、乳糖、ブドウ糖、白糖、結晶セルロース、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、タルク、酸化チタン、トレハロース、キシリトール、

コーティング剤：白糖、ゼラチン、酢酸フタル酸セルロースおよび上記した高分子、

10 基剤：ワセリン、植物油、マクロゴール、水中油型乳剤性基剤、油中水型乳剤性基剤、

結合剤：デンプンおよびその誘導体、セルロースおよびその誘導体、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、トラガント、アラビアゴム等の天然高分子化合物、ポリビニルピロリドン等の合成高分子化合物、デキストリン、ヒドロキシプロピルスターチ、

滑沢剤：ステアリン酸およびその塩類、タルク、ワックス類、コムギデンプン、マクロゴール、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、

20 崩壊剤：デンプンおよびその誘導体、寒天、ゼラチン末、炭酸水素ナトリウム、セルロースおよびその誘導体、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースおよびその塩類ならびにその架橋体、低置換型ヒドロキシプロピルセルロース、

溶解補助剤：シクロデキストリン、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、

25 懸濁化剤：アラビアゴム、トラガント、アルギン酸ナトリウム、モノステアリン酸アルミニウム、クエン酸、各種界面活性剤、

粘稠剤：カルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、トラガント、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、

乳化剤：アラビアゴム、コレステロール、トラガント、メチルセルロース、各種界面活性剤、レシチン、

安定剤：亜硫酸水素ナトリウム、アスコルビン酸、トコフェロール、キレート剤、不活性ガス、還元性物質、

5 緩衝剤：リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、ホウ酸、

等張化剤：塩化ナトリウム、ブドウ糖、

無痛化剤：塩酸プロカイン、リドカイン、ベンジルアルコール、

保存剤：安息香酸およびその塩類、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、逆性石けん、ベンジルアルコール、フェノール、チロメサール、

10 矯味剤：白糖、サッカリン、カンゾウエキス、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、

芳香剤：トウヒチンキ、ローズ油、

着色剤：水溶性食用色素、レーキ色素。

上記したように、医薬品を徐放化製剤、腸溶性製剤または薬物放出制御製剤等のDDS製剤化することにより、薬物の有効血中濃度の持続化、バイオアベイラビリティーの向上等の効果が期待できる。しかし、PAR-2を活性化させる成分は生体内で失活化または分解され、その結果、所望の効果が低下または消失する可能性がある。例えば、PAR-2を活性化させる成分がペプチドである場合、そのようなペプチドの多くは生体内においてアミノペプチダーゼにより分解されることが知られている (Godin, D. et al., Eur. J. Pharmacol., 253, 225-30, 1994)。従って、PAR-2を活性化させる成分を失活化または分解する物質を阻害する物質（例えば、アミノペプチダーゼを阻害する物質）を本発明の唾液分泌促進組成物と併用することにより、成分の効果をさらに持続化させ得る。

25 アミノペプチダーゼ阻害薬としては、アマスタチン、アファメニンA、アファメニンBおよびベスタチンなどが知られている。これらの化合物を製剤中に配合してもよく、または別々に投与してもよい。上記成分がペプチドでない場合、当業者は適切に、この成分を失活化または分解する物質を同定し、これを阻害する物質を選択し、配合あるいは併用することができる。

製剤中には、上記以外の添加物として通常の組成物に使用されている成分を用

いることができ、これらの成分の添加量は、本発明の効果を妨げない範囲で通常量とすることができます。

本発明の唾液分泌促進組成物は皮膚にも適用できる。皮膚適用製剤としては、特に限定されるものではなく、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、パ

5 スタ剤、プラスター剤、貼付剤、パッチ剤、パップ剤、テープ剤、TTS

(Transdermal Therapeutic System) 製剤等が挙げられる。適用部位としては胸部、下腹部、背部、下腿部、頬、瞼、下瞼、腕部、首部等、特に制限されない。

本明細書中に記載の経皮吸収製剤とは、広義にはこれら全てを指し、狭義にはプラスター剤、貼付剤、パッチ剤、パップ剤、テープ剤、TTS製剤等の支持体を

10 有する製剤を指す。

特に支持体を有する経皮吸収製剤に用いられる粘着剤ポリマーとしては、アクリル酸系、ゴム系、シリコーン系等があるが、生物学的に許容されるものであれば特に制限されない。

アクリル酸系としては、(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主体とする(共)重合体が好適に使用できるが、(メタ)アクリル酸アルキルエステルおよび該(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共に重合可能なモノマーの共重合体であってもよい。上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主体とする(共)重合体の構成成分中、(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合は20重量%以上が好ましい。

20 (メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、アクリル酸メチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル等が挙げられ、これらは単独で使用しても、二種以上が併用してもよい。

上記の共重合可能なモノマーとしては官能性モノマーが好ましく、例えば、側鎖にエーテル結合を有するアルコキシ基を含むモノマー、水酸基を有するモノ

マー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマー、スルホキシル基を有するモノマー、アルコキシ基を有するモノマー、窒素含有複素環を有するモノマー等が挙げられる。以下にそれらの具体例を示す。

5 側鎖にエーテル結合を有するアルコキシ基を含むモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシジエチルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシプロピレングリコールエステル等が挙げられる。

10 水酸基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステル等のヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートが挙げられる。

カルボキシル基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸等の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸、マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステル、(無水)マレイン酸、イタコン酸、フマル酸、クロトン酸等が挙げられる。

15 アミド基を有するモノマーとしては、(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド等のアルキル(メタ)アクリルアミド、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド等のN-アルコキシ(メチル)アクリルアミド等が挙げられる。

20 アミノ基を有するモノマーとしては、例えば、ジメチルアミノアクリレート等が挙げられる。

スルホキシル基を有するモノマーとしては、例えば、スチレンスルホン酸、アクリルスルホン酸、スルホプロピル(メタ)アクリレート、(メタ)アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸等が挙げられる。

25 アルコキシ基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレングリコール、(メタ)アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル等が挙げられる。

窒素含有複素環有するモノマーとしては、例えば、ビニルピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルピペラジン、ビニルイミダゾール等が挙げられる。

その他、上記にあげたモノマー以外に、塩化ビニル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、スチレン、 $\alpha$ -メチルスチレン、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエン等も使用可能である。

上記の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主体とする(共)重合体は、通常、重合開始剤の存在下で上記したようなモノマーを配合して溶液重合を行うことにより調製される。溶液重合を行う場合は、所定量の各種モノマーに酢酸エチルまたはその他の重合溶液を加え、攪拌装置および冷却装置を備えた反応容器中で、アゾビス系、過酸化物系等の重合開始剤の存在下、窒素雰囲気中で50~90°C、5~100時間反応させればよい。

重合用有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、エチルベンゼン、ブチルベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、酢酸エチル、酢酸ヒドロキシエチル、安息香酸メチル、アセトン、メチルセロソルブ、エチレングリコールモノエチルエーテル、メチルアルコール、プロピルアルコール等が挙げられる。アゾビス系重合開始剤としては、2,2-アゾビス-イソブチロニトリル、1,1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルバレリニトリル)等が挙げられ、過酸化物系重合開始剤としては、過酸化ラウロイル、過酸化ベンゾイル等が挙げられる。

上記のゴム系粘着剤としては、例えば、天然ゴム、イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソプレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体等が用いられる。

上記のシリコーン系粘着剤としては、例えば、ポリオルガノシロキサン等のシリコーンゴムが用いられる。

その他、粘着剤として、特開平9-208605号、特開平10-94595号、特開平10-94596号、特開平10-298068号等に記載されるような、経皮吸収製剤の製造において一般的に用いられる粘着剤を使用できる。

上記したような粘着剤層は、シート状あるいはテープ状の支持体上に形成する

ことができる。支持体は粘着剤層に含有される経皮吸収用薬物が支持体を通って背面から失われて含量低下を起こさないもの、すなわち、薬物が不透過である材質のものが好適に利用できる。

支持体としては、ナイロン、ポリ塩化ビニル、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、酢酸セルロース、エチルセルロース、可塑化酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-アクリル酸エチル共重合体、ポリウレタン、ポリエステル-ポリエチレン・酢酸ビニル共重合体積層体、ポリエチレン・酢酸ビニル共重合体-レーヨン不織布積層体、ポリエステル不織布-ポリエステルフィルム積層体、ビニロン製不織布-ポリエステル製フィルム積層体（特開平10-310521号参照）、アルミニウムシート等のフィルムを使用することができ、これらの素材は単層で用いてもよく、または、2種以上の積層体として用いてもよい。支持体の厚みとしては2000μm以下が好ましく、2~300μmがより好ましい。

本発明の唾液分泌促進組成物は、粘着剤層中に分散させたポリマー微粒子中にも含有させることができる。ポリマー微粒子としては、例えば、架橋型ポリビニルピロリドン、架橋型セルロース、ポリスチレン、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体等が挙げられ、ポリマー微粒子の材質は薬物の種類等によって適宜選択される。ポリマーの微粒子の粒径は、200μm以下が好ましく、より好ましくは50μm以下である。また、ポリマー微粒子に含有された薬物は、溶解状態で存在させてもよく、非溶解状態で存在させてもよい。ポリマー微粒子に薬物を含有させる場合に用いる溶媒としては、薬物の種類やポリマー微粒子の種類によって適宜選択されるところではあるが、例えば、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

本発明の経皮吸収製剤の調製において、粘着剤層を形成するには通常の粘着テープの製造方法が適用でき、例えば、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法等が挙げられる。

上記の溶剤塗工法では、粘着剤、薬物および必要に応じてその他の添加剤を適当な溶媒に溶解または分散させ、得られた溶解液または分散液を支持体表面に塗

布し、乾燥させて溶媒を除去することにより、支持体の上に所定の厚みの粘着剤層が形成できる。また、上記の溶解液または分散液を剥離紙上に一旦塗工し、乾燥させた後、得られた粘着剤層を支持体表面に密着させてもよい。必要であれば予め薬物を含有したポリマー微粒子を用いることにより、粘着剤層中に薬物を含有したポリマー微粒子が分散された経皮吸収製剤を得ることができる。溶媒としては、例えば、ベンジルアルコール、ブチルベンゾエート、ミリスチン酸イソプロピル、オクタノール、プロピレンギリコール、ポリプロピレンギリコール、エチレングリコール等が挙げられる。

上記の溶解液または分散液を直接支持体表面に塗布せず、シリコーン樹脂等をコーティングした剥離紙に塗布し、乾燥後に支持体と密着させてもよい。このような剥離紙は、使用時までテープ剤等の経皮吸収製剤の粘着剤層表面を保護するために用いることができる。剥離紙としては、例えば、ポリエチレンテレフタレートフィルムの表面をシリコーン処理したもの用いることができる。剥離紙の厚みとしては  $1000 \mu\text{m}$  以下が好ましく、 $10 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$  がより好ましい。

上記したような粘着剤層の厚さは、使用目的あるいは適用部位により異なるが、薄くなると経皮吸収製剤の単位面積当たりの薬物含有量が不足し、粘着力が低下する。また、厚くなると支持体付近の粘着剤層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物放出率が低下するおそれがある。具体的には、 $3 \mu\text{m} \sim 1000 \mu\text{m}$  の間に調製するのが好ましく、 $10 \mu\text{m} \sim 500 \mu\text{m}$  の間に調製するのがより好ましい。さらに、粘着剤層には架橋処理が施されていてもよい。

上記の粘着剤層には、必要に応じて、可塑剤、吸収促進剤または皮膚刺激低下剤、酸化防止剤等の添加剤を加えてもよい。添加剤の使用量は、その種類に応じて異なるが、粘着剤層総重量の  $1 \sim 50$  重量%が好ましく、 $1 \sim 10$  重量%とするのがより好ましい。使用量が  $1$  重量%未満では粘着力低減化作用が小さくなり、 $50$  重量%を超えると皮膚への粘着力が弱すぎたり、凝集力低下により糊のこり等が生じる恐れがある。

可塑剤は皮膚表面に対する接着力を調節でき、皮膚から剥離する際の刺激を低減させることができる。可塑剤としては、例えばジイソプロピルアジペート、フ

タル酸エステル、ジエチルセバケート、高級脂肪酸エステル類、特開平10-1  
79711号に記載の軟化剤等を用いることができ、これらを2種以上混合して  
用いることもできる。

5 吸収促進剤は、粘着剤層中の薬物の溶解性や分散性を高める化合物、角質の  
保水能、角質軟化性、角質浸透性等を変化させる化合物およびキャリアーとして  
働くもの化合物等を用いることができる。

溶解性や分散性を高める化合物としては、エチレングリコール、ジエチレング  
リコール、プロピレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリ  
コール、ポリプロピレングリコール等のグリコール類、オリーブ油、ヒマシ油、  
10 スクアレン、ラノリン等の油脂類等が挙げられ、角質の保水能、角質軟化性、角  
質浸透性等を変化させる化合物としては、1-ドデシルアゾシクロヘプタン-2  
-オン (1-dodecylazocycloheptane-2-one) 、オレイン酸、ミリスチン酸イソブ  
ロピル、中鎖脂肪酸モノグリセリド、モノテルペン類、1-メントール、d-リ  
モネン尿素、アラントイン、サリチル酸、メチルオクチルスルホキシド、ジメチ  
15 ルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトア  
ミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。キャリ  
アーアとして働く化合物としては、例えは、エタノール、イソプロパノール、N-  
メチル-2-ピロリドン、プロピレングリコール等が挙げられる。また、毛孔開  
孔剤であるニコチン酸ベンジル、酸化防止剤であるジブチルヒドロキシトルエ  
ン等も使用できる。上記吸収促進剤を2種以上併用することにより、相加的ある  
20 いは相乗的に吸収促進効果が期待できる。

その他、炭化水素類、各種界面活性剤、ミリスチルアルコール、ペンタデシル  
アルコール、セチルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコー  
ル等の脂肪族アルコール、ペンタデカン酸、パルミチン酸、ヘプタデカン酸、ス  
テアリン酸、オレイン酸等の直鎖脂肪酸、オレイン酸メチル、オレイン酸エチル、  
25 オレイン酸プロピル、ステアリン酸メチル、ステアリン酸エチル、ステアリン酸  
プロピル、ステアリン酸ブチル、ステアリン酸ラウリル、ステアリン酸ミリスチ  
ル、ナノデカン酸メチル等の脂肪族エステル等が挙げられる。

架橋方法としては、紫外線、電子線、X線、 $\beta$ 線、 $\gamma$ 線照射などの放射線照射

による物理的架橋や、ポリイソシアネート化合物、有機過酸化物、有機金属塩、金属アルコラート、金属キレート化合物、イソシアネート化合物、エポキシ化合物等の架橋剤を用いた化学的架橋処理が挙げられる。架橋剤の配合量は粘着剤層の0.001～10%、好ましくは0.05～1%である。

5 経皮吸収製剤中に含有される薬物量は、薬物種や貼付部位に応じて適宜設定されるところであるが、通常、粘着剤層中に1～60重量%、好ましくは2～40重量%程度の範囲で配合するとよい。含有量が1重量%未満であると治療や予防に有効な量の薬物放出が期待できない場合があり、60重量%を超えると薬物を増量したほどの効果が期待できない場合があり経済的にも不利である。なお、本10 発明において、経皮吸収製剤中に含有される薬物は、本発明の目的を妨げない限り、粘着剤層中にその全てが溶解している必要はなく、粘着剤層中に対する溶解度以上の薬物を含有させ、未溶解状態で薬物が分散された状態であってもよい。

公知の経皮吸収製剤技術として特開平9-77658号、特開平9-12448号、特開平9-176000号、特開平9-301853号、特開平9-169635号、特開平10-130172号、特開平10-179711号、特開平10-298067号、特開平10-306023号、特開平11-92361号、特開平11-104229号、特開平11-292794号等に記載される技術を挙げることができ、本発明の涙液分泌促進組成物はこれら公知の経皮吸収製剤技術を利用してよい。

#### 20 眼局所投与用製剤

本発明の涙液分泌促進組成物を、洗眼剤、点眼剤、眼軟膏剤、眼用ゲル剤などの眼局所投与製剤として用いることができる。

眼局所投与製剤の場合には、0.00001～50w/v%、好ましくは0.0001～5w/v%とすることができます、特に0.001～0.01w/v%とするのが好ましい。0.00001w/v%より少ないと満足する涙液分泌促進作用が認められない可能性があり、50w/v%を越えると製品そのものの安定性等の特性が損なわれる可能性がある。また、水性点眼剤の浸透圧は230～450m0sm、好ましくは260～320m0smとなるよう調製するのが好ましい。pHは3.5～8.5、好ましくは5.0～8.0程度とするのがよい。

眼の表面における涙液量は通常  $7 \mu \text{L}$  程度、また表面の涙液の交換により薬物は希釈流出し半減期は 7 分程度と言われている。結膜囊の薬液収納量は  $10 \sim 30 \mu \text{L}$  であり、溶液状態で多量の薬物を貯留させることはできないため、水性点眼剤の場合、1 日 1 回～数回の点眼を行うのが好ましい。

5 眼局所投与を行う場合の剤型として、液剤、軟膏剤、眼挿入剤、ゲル剤、乳剤、懸濁剤および固形状点眼剤等があり、適宜選択することができる。また、それら製剤についてさらに徐放化、安定化および易吸収化等の修飾を施すことができる。これらは例えば、除菌フィルターを通す濾過、加熱滅菌等によって無菌化される。また特に、眼軟膏剤等に含有される粒子の大きさは、 $75 \mu \text{m}$  以下にするのが好 10 ましい。

上記した剤型について、ドラッグデリバリーシステム (DDS) の技術を採用することができる。例えば、不溶性のエチレン酢酸ビニル共重合体を放出制御膜とし、膜の間にアルギン酸マトリックス中に本発明の涙液分泌促進組成物を含有させた DDS 製剤を作製することも可能である。このような DDS 製剤は、瞼の内側に連続して装着することができ、かつ薬物が一定速度で連続して放出できる。放出速度は  $0.1 \mu \text{g}/\text{h} \sim 10 \text{mg}/\text{h}$  が好ましく、 $1 \mu \text{g}/\text{h} \sim 100 \mu \text{g}/\text{h}$  がより好ましい。

また、眼局所投与製剤の場合には、薬物の接触時間および貯留時間に影響する因子が重要となる。この目的で粘稠化剤の添加、油性あるいは水性懸濁液、油性溶液などの剤形として放出の持続化を計ることができる。例えば、徐溶解性の高分子 (ポビドンと水溶性高分子) 等を添加した粘性点眼剤や眼軟膏剤とすることができる。さらに、軟膏剤およびリポソームに薬物を封入することにより持続性、吸収性等を著しく増加させることができる。

水性点眼剤に使用する緩衝液は特に好ましくはホウ酸緩衝液である。緩衝液としてホウ酸緩衝剤を使用する場合、他の緩衝剤、例えばリン酸緩衝剤を使用する場合に比べ、低刺激性の液剤を得ることができる。この際、ホウ酸の添加量は  $0.01 \sim 10 \text{w/v\%}$ 、好ましくは  $0.1 \sim 4 \text{w/v\%}$ 、さらに好ましくは  $0.5 \sim 2 \text{w/v\%}$  とするのがよい。

また、製剤中にはその剤形 (液剤、軟膏剤、眼挿入剤、ゲル剤、乳剤、懸濁剤

および固形状点眼剤等の公知の剤形)に応じて、溶剤、基剤、溶解補助剤、懸濁化剤、粘稠化剤、乳化剤、安定化剤、緩衝剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤、矯味剤、芳香剤、着色剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤等の添加剤を加えて製造することができる。その他、pH調整剤、ゲル化剤、可溶化剤、界面活性剤、甘味剤、  
5 吸収促進剤、分散剤、保存剤、溶解剤等の各種添加剤も使用できる。

これらの添加剤についてそれぞれ具体例を挙げて例示するが、これらに特に限定されるものではない。

溶剤: 蒸留水、生理食塩液、植物油、流動パラフィン、鉱物油、プロピレンジ  
10 リコール、p-オクチルドデカノール、エタノール、エチレングリコール、マクロ  
ロゴール、グリセリン、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ヒマシ油、

等張剤: 塩化ナトリウム、ホウ酸、クエン酸ナトリウム、塩化カリウム、ホウ  
砂、プロピレンジコール、グリセリン、グルコース、ソルビトール、マンニ  
トール、トレハロース、

緩衝剤: ホウ酸、リン酸、酢酸、クエン酸、炭酸、酒石酸およびそれらの塩、  
15 ホウ砂、クエン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリ  
ウム、

安定化剤: 亜硫酸ナトリウム、プロピレンジコール、

キレート剤: エデト酸およびその塩類、ニトリロ三酢酸およびその塩類、トリ  
ヒドロキシメチルアミノメタン、クエン酸、ヘキサメタリン酸ナトリウム、

20 粘稠化剤: グリセリン、カルボキシビニルポリマー、コンドロイチン硫酸、ポ  
リビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒ  
ドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ  
ルロース、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの塩類、アルギン酸ナトリ  
ウム、マクロゴール4000、アラビアゴム、ゼラチン、

25 基剤: ワセリン、精製ラノリン、ゼレン50、プラスチベース、マクロゴール、  
流動パラフィン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、

ゲル化剤: カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニ  
ルポリマー、エチレン無水マレイン酸ポリマー、ポリオキシエチレン-ポリオキ  
シプロピレンブロックコポリマー、ゲランゴム、

賦形剤：結晶セルロース、

結合剤：ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、

滑沢剤：ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、タルク、

5 安定化剤：エデト酸塩類、クエン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸塩、

pH調整剤：塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、乳酸、コハク酸、アスコルビン酸、酢酸、

10 結合剤：ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、

懸濁化剤：メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、

15 殺菌薬：塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、

抗酸化剤：亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システイン、

着色剤：タール色素、リボフラビン、カンゾウエキス、酸化亜鉛、

濡れ増強剤：テルペノイド類（メントール、ボルネオール、カンフル、グランオール、アネトール、リモネン、オイゲノール）。

20 上記の他に、本発明の涙液分泌促進組成物には本発明の目的を損なわない限り、例えば、抗生物質、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、血管収縮剤、局所麻酔薬、鎮痛剤、眼圧降下剤、免疫調節剤、ビタミン剤等の薬物を配合することができる。下記にそれらの例を示す。

25 抗生物質：アミノグリコシド系、キノロン系、ニューキノロン系、マクロライド系、セフェム系、

サルファ剤：スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール、スルフィソミジン、スルファジアジン、スルファジメトキシン、スルファメトキシピリダジン

抗ウイルス剤：ファムシクロビル、ペンシクロビル、アシクロビル、

非ステロイド系抗炎症剤：インドメタシン、ジクロフェナク、プラノプロフェ

ン、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、

ステロイド性抗炎症剤：プレドニゾロン、

抗炎症剤：グリチルリチン酸ジカリウム、アラントイン、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、塩化リゾチーム、

抗アレルギー剤：ケトチフェン、オキサトミド、セチリジン、クロモグリク酸ナトリウム、

抗ヒスタミン薬：メキタジン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、

血管収縮剤：ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、エフェドリン類、エピネフリン等およびこれらの塩類、

局所麻酔薬：塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、

抗コリン薬：ベラドンナアルカロイド、臭化フルトロピウム、トロピカミド、

消炎酵素薬：塩化リゾチーム、セラペプターゼ、プロメライン、

縮瞳剤：塩酸ピロカルピン、

生薬抽出物：イカリソウ、カンゾウ、ゴオウ、ニンジン、ヨクイニン、トウキ、サイコ、ケイヒ、ゴミシ、シコン、

香料および清涼化剤：メントール類、カンフル類、ボルネオール類、ユーカリ類、ゲラニオール類、ウイキョウ類、ハッカ類、

抗コリンエステラーゼ薬：メチル硫酸ネオスチグミン。

また、眼局所投与用製剤には、ビタミン類として、公知のビタミン、例えばビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>等またはこれらの誘導体をそれぞれ単独で、または2種以上組み合わせて使用できる。ビタミンAの誘導体としてはレチノール、ビタミンCの誘導体としてはアスコルビン酸塩、ビタミンEの誘導体としてはトコフェロールコハク酸、ビタミンB<sub>1</sub>の誘導体としてはビスイブチアミン、ビタミンB<sub>2</sub>の誘導体としてはフラビンアデニンジヌクレオチド、ビタミンB<sub>6</sub>の誘導体としてはピリドキシンおよびピリドキサールの塩、ビタミンB<sub>12</sub>としてはヒドロキソコバラミン等を使用できる。また、ニコチン酸塩、パントテン酸塩、ビオチン等のその他のビタミンも使用できる。

点眼薬におけるビタミン類の好ましい配合量は、本発明の涙液分泌促進組成物全体に対し、ビタミンAおよびその誘導体は0. 1～1.0 w/v%、好ましくは0. 25～5 w/v%であり、ビタミンB<sub>1</sub>およびその誘導体は0. 01～0. 5 w/v%、好ましくは0. 03～0. 3 w/v%であり、ビタミンB<sub>2</sub>およびその誘導体は0. 005～0. 3 w/v%、好ましくは0. 01～0. 2 w/v%であり、ビタミンB<sub>6</sub>およびその誘導体は0. 01～0. 5 w/v%、好ましくは0. 03～0. 3 w/v%であり、ビタミンB<sub>12</sub>およびその誘導体は0. 000005～0. 003 w/v%、好ましくは0. 00001～0. 0015 w/v%であり、ビタミンCおよびその誘導体は0. 005～0. 2 w/v%、好ましくは0. 01～0. 1 w/v%であり、ビタミンEおよびその誘導体は0. 005～0. 2 w/v%、好ましくは0. 01～0. 1 w/v%である。ニコチン酸アミドを用いる場合、その濃度は0. 01～1 w/v%とするのが好ましく、さらには0. 05～0. 5 w/v%とするのが好ましい。

また、浸透圧調節剤、栄養源等としてのアミノ酸、浸透圧調節剤、粘稠化剤等としての水溶性高分子、浸透圧剤、涙液成分同等化剤等としての中性塩類等を添加することができる。

アミノ酸としては、例えば、ε-アミノカプロン酸、グルタミン酸、リジン、ヒスチジン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン等が挙げられる。また、アミノ酸を本発明の水性点眼組成物に含有させるに当たっては、それら自体を添加してもよく、それらを塩の形で添加してもよい。そのような塩としては、例えばグルタミン酸ナトリウム、塩酸リジン、塩酸ヒスチジン等が挙げられる。アミノ酸を用いる場合、その濃度は0. 01～1 w/v%とするのが好ましく、さらには0. 05～0. 5 w/v%とするのが好ましい。

水溶性高分子としては、例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース等が挙げられる。水溶性高分子の濃度は、0. 1～5 w/v%とするのが好ましく、さらには0. 3～3 w/v%とするのが好ましい。

中性塩としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硝酸ナトリウム、硝

酸カルシウム、硝酸マグネシウムが挙げられ、特に好ましくは塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムである。中性塩の濃度は、浸透圧を考慮した上で決定するのが好ましい。

本発明の眼局所投与用製剤には、溶解補助剤を用いてもよく、例えば、シクロデキストリン、ポリビニルピロリドン、カフェイン、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、マンニトール、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、タウリン、非イオン界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノ高級脂肪酸エステル（ポリオキシポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンオキシステアリン酸トリグリセリドなど）、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレンモノステアリル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、デカグリセリルモノラウレート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等が挙げられる。点眼剤等に使用される非イオン性界面活性剤は、粘膜や角膜に対する刺激性が比較的弱いことが知られており汎用されている。非イオン性界面活性剤の濃度は0.01～10w/v%とするのが好ましく、さらには0.05～5w/v%とするのが好ましく、さらには0.1～2w/v%とするのがより好ましい。界面活性剤としては他に、陰イオン界面活性剤（アルキルサルフェート、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシンナトリウム）が存在するが、これらは溶解補助作用は強いが、粘膜等に対する刺激作用があるため、点眼薬として使用するのは好ましくない。

また、眼局所投与用製剤には、保存剤、防腐剤を配合することが好ましい。保存剤としては、例えば、フェノール、クレゾール、パラオキシ安息香酸エステル等のフェノール性物質、クロロブタノール、プロピレングリコール等のアルコール類、安息香酸、デヒドロ酢酸等の酸性物質またはその塩類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の四級アンモニウム塩、ポリエチレンオキシド含有高分子四級アンモニウム化合物、チメロサール等を挙げることができる。

防腐剤は0.0001w/v%～5w/v%の間で調製するのが好ましく、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の四級アンモニウム塩類、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、

パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、クロロブタノール、チオメルサール、チメロサール、メチルパラベン、プロピルパラベン、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸およびその塩類、デヒドロ酢酸ナトリウム等を挙げることができる。

さらに、上記したように、PARを活性化するペプチドの多くは生体内において、アミノペプチダーゼにより分解されることが知られていることから、アミノペプチダーゼ阻害薬を併用することにより、効果の持続化が期待できる。アミノペプチダーゼインヒビターには、アマスタチン、アファメニンA、アファメニンBおよびベスタチン等が知られており、これら化合物を製剤中に配合あるいは併用してもよい。また、上記成分がペプチドでない場合にも、この成分の失活化または分解を阻害する物質を、配合あるいは併用し、成分の効果を持続させることができる。

マイボーム腺機能不全による脂質分泌異常に伴うドライアイには、本発明の涙液分泌促進組成物に加え、ひまし油または流動パラフィン等の油を微量添加することができる。

製剤中には、上記以外の添加物として通常の組成物に使用されている成分を用いることができ、これらの成分の添加量は、本発明の効果を妨げない範囲で通常量とすることができます。

不溶性の薬物等を本発明の涙液分泌促進組成物に含有させる場合には、安定な水性懸濁液剤を得るために、特開平11-29463号に記載されるような公知技術を使用してもよい。

#### コンタクトレンズ用製剤

本発明の涙液分泌促進組成物は、コンタクトレンズ用点眼液、コンタクトレンズ用洗浄液およびコンタクトレンズ用保存液さらにはコンタクトレンズ組成物にも応用できる。

本発明の組成物を、コンタクトレンズ用点眼液、コンタクトレンズ用洗浄液およびコンタクトレンズ用保存液として用いる場合、界面活性剤を配合することが好ましい。界面活性剤を配合することによって、リン脂質類似重合体のコンタク

トレンズへの吸着を防止する効果が期待できる。

界面活性剤の種類は、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン置換エチレンジアミン、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンステアレート等の非イオン界面活性剤、アルキルポリアミノエチルグリシン等の両性界面活性剤、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩等の陰イオン界面活性剤が挙げられるが、眼への安全性から、非イオン界面活性剤が最も好ましい。また、配合できる界面活性剤の量は 0.001~5% が好ましく、0.01~1% がより好ましい。

コンタクトレンズ用点眼剤、コンタクトレンズ用洗浄液、コンタクトレンズ用保存液は、一般に用いられている組成を有するものを用いることができ、また、これらに用いる添加剤は、上記の眼局所投与用製剤について記載した添加剤の中から適宜選択して用いることができる。コンタクトレンズ用点眼剤、コンタクトレンズ用洗浄液、コンタクトレンズ用保存液は、上記の眼局所投与用製剤と同様の製造法により製造できる。

また、本発明の涙液分泌促進組成物をコンタクトレンズに保持および／または付着させた、薬剤徐放性コンタクトレンズとすることもできる。

コンタクトレンズは公知の材料を用いて製造することができる。例えば、特開平 9-80358 号記載の含水性軟質眼用レンズ用材料、特開平 9-124715 号記載の 2-ヒドロキシエチルメタクリレート系重合体、特開平 9-189887 号記載の眼用レンズ材料、特開平 11-197234 号記載の眼科用コラーゲンゲル成形物、特開平 9-101488 号記載の脂質層で予め被覆されたヒドロゲルレンズ等を用いることができる。その他、メタクリル酸エステル系ポリマー、オリゴシロキサン二アルキル（メタ）アクリレート系モノマー、メタクリル酸エステル系モノマー共重合体等の公知材料であってもよい。

コンタクトレンズは、これらの公知材料から製造される、ハードもしくは硬質角膜型レンズ、および、ゲル、ヒドロゲルもしくはソフト型レンズなどの一般に用いられるコンタクトレンズを用いることができる。

薬剤徐放性コンタクトレンズは、例えば、本発明の涙液分泌促進組成物を特開

平8-24325号、特開平11-24010号および特開平10-33985  
7号等に記載の公知の薬剤徐放性コンタクトレンズの製法に従って、コンタクト  
レンズに含有させるか、または、付着させることにより製造することもできる。

具体的には、ポリビニルピロリドン、ヒアルロン酸ナトリウムなどのポリマー  
5 とPAR-2を活性化させる成分から、微粉末状またはゲル状の薬剤徐放剤を調  
製し、これをコンタクトレンズの一部に付着させることにより、薬剤徐放性コン  
タクトレンズを製造できる。また、コンタクトレンズを、レンズ前面部を形成す  
る部材とレンズ後面部を形成する部材とで製造するなどして、薬剤貯蔵部を有す  
る形状とすることによって薬剤徐放性コンタクトレンズを製造できる。これら以  
10 外の公知の薬剤徐放性コンタクトレンズの製造によつても、本発明のコンタクト  
レンズを製造できる。

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は、これら  
に限定されるものではない。

15 実施例 1

各種ペプチドの合成方法

本発明のPAR-2を活性化させる成分である各種ペプチドを、公知の方法  
(Carpino, L. A. et al., J. Org. Chem., 37, 3404-3409, 1972)に準じて合  
成した。

20 Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH<sub>2</sub> (配列番号1、SLp-NH<sub>2</sub>) の合成方法

Fmoc-PAL-PEG-PS-resin(PEバイオシステムズ)を1.33g(0.17meq/g)秤取し、こ  
れにジメチルホルムアミド10mLを加えて2~3時間放置し、樹脂を膨張させた後、  
ペプチド合成用のカラムに充填した。

上記方法に準じてペプチド合成用カラムを作製し、Fmoc-L-Leu-OH  
25 283mg(WAKO)、Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg(PEバイオシステムズ)、Fmoc-L-Gly-OH  
238mg(BACHEM)、Fmoc-L-Ile-OH 283mg(WAKO)、Fmoc-L-Leu-OH 283mg(WAKO)、  
Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg(PEバイオシステムズ)を試験管に秤量し、これに  
HATU(0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム  
ヘキサフルオロホスフェート)(PEバイオシステムズ)を各380mg加えた。上記のア

ミノ酸をC末端から順に並べ、ペプチド合成機PIONEER(PEバイオシステムズ)を用いて合成を行った。合成したペプチドー樹脂をTFA-H<sub>2</sub>O-フェノール-トリイソプロピルシリラン(8.8:0.5:0.5:0.2)の混合溶液で3時間処理した後、樹脂を濾過し、濾液をエーテルで再結晶し、粗ペプチドを得た。次に、この粗ペプチドを5 HPLC(A:0.02%TFA含H<sub>2</sub>O、B:0.02%TFA含50%CH<sub>3</sub>CN)に供し精製した。得られたフラクションの凍結乾燥を行い、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH<sub>2</sub> (配列番号1)を得た。

Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH (SLp-OH、配列番号2) の合成方法

10 Fmoc-L-Leu-PEG-PS-resin (PEバイオシステムズ) を1.00g (0.21meq/g) 秤取り、これにジメチルホルムアミド10mLを加えて2~3時間放置し、樹脂を膨張させた後、ペプチド合成用のカラムに充填した。

15 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg (PEバイオシステムズ) 、Fmoc-L-Gly-OH 238mg (BACHEM) 、Fmoc-L-Ile-OH 283mg (和光純薬工業) 、Fmoc-L-Leu-OH 283mg (和光純薬工業) 、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg (PEバイオシステムズ) を試験管に秤量し、これにHATU各380mg加えた。上記のアミノ酸をC末端から順に並べ、ペプチド合成機PIONEERを用いて合成を行った。合成したペプチドー樹脂から上記方法により粗ペプチドを得、その後HPLCに供し精製した。得られた画分を凍結乾燥して、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH (配列番号2)を得た。

20 trans-シンナモイル-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-オルニチン-NH<sub>2</sub> (配列番号3) の合成方法

公知の方法 (Carpino, L. A. et al., J. Org. Chem., 37, 3404-3409, 1972) に準じて合成した。

Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-NH<sub>2</sub> (SFp-NH<sub>2</sub>、配列番号4) の合成方法

25 Fmoc-PAL-PEG-PS-resin (PEバイオシステムズ) を1.33g (0.17meq/g) 秤取り、これにジメチルホルムアミド10mLを加えて2~3時間放置し、樹脂を膨張させた後、ペプチド合成用のカラムに充填した。

Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg (PEバイオシステムズ) 、Fmoc-L-Leu-OH 283mg (和光純薬工業) 、Fmoc-L-Leu-OH 283mg (和光純薬工業) 、Fmoc-L-Phe-OH 305mg (和光純薬工業) 、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg (PEバイオシステムズ) を

試験管に秤量し、これにHATU (PEバイオシステムズ) を各380mg加えた。上記のアミノ酸をC末端から順に並べ、ペプチド合成機PIONEER (PEバイオシステムズ) を用いて合成を行った。合成したペプチド樹脂をTFA-H<sub>2</sub>O-フェノールートリイソプロピルシラン (8.8:0.5:0.5:0.2) の混合溶液で3時間処理した後、樹脂を濾過し、濾液をエーテルで再結晶し、粗ペプチドを得た。次に、この粗ペプチドをHPLC (A : H<sub>2</sub>O中0.02%TFA、B : 50%CH<sub>3</sub>CN中0.02%TFA) に供し精製した。得られた画分を凍結乾燥して、Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-NH<sub>2</sub> (配列番号4) を得た。

Leu-Arg-Gly-Ile-Leu-Ser-NH<sub>2</sub> (配列番号5、LRp-NH<sub>2</sub>) の合成方法

上記方法に準じてペプチド合成用カラムを作製し、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg (PEバイオシステムズ)、Fmoc-L-Leu-OH 283mg (WAKO)、Fmoc-L-Ile-OH 283mg (WAKO)、Fmoc-L-Gly-OH 238mg (BACHEM)、Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg (PEバイオシステムズ)、Fmoc-L-Leu-OH 283mg (WAKO) を試験管に秤量し、これにHATU各380mg加えた。上記のアミノ酸をC末端から順に並べ、ペプチド合成機PIONEERを用いて合成を行った。合成したペプチド樹脂を上記した方法により粗ペプチドを得、その後HPLCに供し精製した。得られたフラクションの凍結乾燥を行い、Leu-Arg-Gly-Ile-Leu-Ser-NH<sub>2</sub> (配列番号5) を得た。

### 実施例2

#### 使用動物

実験には6週齢のWistar系雄性ラットを使用した。各動物は室温23±2°C、湿度50±5%および12時間の明暗サイクル (明期: 0700から1900) の環境下で1週間の予備飼育の後、実験に供した。予備飼育期間および実験期間中は水および固型飼料を自由に摂取させた。

また、実施例3～4に用いた例数は全て4であり、結果を平均値±標準誤差で示した。有意差検定はTukeyの多重比較検定で行った。

### 実施例3

インビボにおけるラット涙液分泌に対するPAR-2アゴニストペプチドの影響について検討した (図1)。

ラット涙液量の測定は伊賀らの方法 (Iga, Y. et al., Jpn. J. Pharmacol., 78, 373-80, 1998) に準じて行った。即ち、ラットをペントバルビタール (50

mg/kg腹腔内投与)で麻酔し、幅2 mmに細切したヒト涙液分泌機能検査紙、シルナル試験紙(昭和薬品化工業株式会社)をラット下眼瞼に挿入した。一定時間経過後、試験紙を取り去り、試験紙のぬれている長さをノギスを用いて測定した。涙液量の測定は溶媒あるいはPAR関連ペプチドを静脈内投与後1、2、4、6  
5 8および10分後に行った。

ラットにPAR-2アゴニストペプチドであるSLp-NH<sub>2</sub>の5 μm o 1 / kgを静脈内投与すると投与1分後をピークとする顕著な涙液分泌の亢進が観測された。PAR-2アゴニストペプチドの多くはアミノペプチダーゼによって分解されることが知られている(Godin, D. et al., Eur. J. Pharmacol., 253, 225-  
10 30, 1994)ことから、SLp-NH<sub>2</sub>のラット涙液分泌亢進作用に対するアミノペプチダーゼ阻害剤であるアマスタチンの併用効果を検討した。アマスタチン(ペプチド研)は、SLp-NH<sub>2</sub>投与の1分前に、2.5 μm o 1 / kgで静脈内投与した。その結果、SLp-NH<sub>2</sub>の単独投与と同様に1分をピークとする顕著な涙液分泌の亢進が観測された。しかし、その作用はSLp-NH<sub>2</sub>単独投与時に比べ持続的であり、  
15 投与8および10分後においてはSLp-NH<sub>2</sub>の単独投与に比べ有意な涙液分泌の亢進が観測された。

#### 実施例4

インビボにおけるPAR-2アゴニストペプチドによるラット涙液分泌亢進作用の用量依存性について検討した(図2)。

20 涙液量の測定は、実施例3と同様に行った。

SLp-NH<sub>2</sub>は、1～5 μm o 1 / kgの用量において用量依存的にラット涙液分泌を亢進させた。これに対してコントロールペプチドであるLRp-NH<sub>2</sub>は5 μm o 1 / kgにおいてもラット涙液分泌には影響を与えるらず溶媒投与群の涙液分泌と同程度の涙液分泌量であった。

25 以下の実施例において、常法に従って製造した本発明の組成物の組成を各表に示す。

#### 実施例5

##### 錠剤

表 1

結晶セルロース	1 8 m g
SLp-NH <sub>2</sub>	1 5 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 2 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g
乳糖	適量
合計	1 0 0 m g

実施例 6

錠剤

表 2

アマスタチン	2 0 m g
結晶セルロース	1 8 m g
SLp-NH <sub>2</sub>	1 5 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 2 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g
乳糖	適量
合計	1 0 0 m g

5

実施例 7

カプセル剤

表3

SLp-NH <sub>2</sub>	1 5 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 5 m g
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	5 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
乳糖	6 3 m g
合計	1 0 0 m g

## 実施例8

## カプセル剤

表4

SLp-NH <sub>2</sub>	1 5 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 5 m g
アマスタチン	5 m g
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	5 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
乳糖	6 3 m g
合計	1 0 0 m g

5

## 実施例9

## 注射剤

表5

ブドウ糖	1 0 m g
SLp-NH <sub>2</sub>	1 m g
アマスタチン	1 m g
注射用精製水	適量
合計	2 0 0 m L

## 実施例10

## 点眼剤

(水性点眼剤)

表 6

SLp-NH <sub>2</sub>	1 0 m g
塩化ナトリウム	9 0 m g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 1 1

5

## 点眼剤

(水性点眼剤)

表 7

SLp-NH <sub>2</sub>	5 0 m g
ホウ酸	1 7 0 0 m g
パラオキシ安息香酸メチル	2 8 m g
パラオキシ安息香酸プロピル	1 2 m g
エデト酸ナトリウム	5 m g
ホウ砂	適量
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 1 2

## 点眼剤

10

(水性点眼剤)

表 8

SLp-NH <sub>2</sub>	1 m g
ホウ酸	7 0 0 m g
ホウ砂	適量
塩化ナトリウム	5 1 0 m g
エデト酸ナトリウム	0. 0 6 m g
塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 m g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 1 3

## 点眼剤

(水性点眼剤)

5

表 9

SLp-NH <sub>2</sub>	2 0 0 m g
アラントイン	1 0 0 m g
マレイン酸クロルフェニラミン	3 0 m g
ホウ酸	1 7 0 0 m g
クエン酸ナトリウム	2 2 0 m g
グルコン酸クロルヘキシジン	5 m g
ホウ砂または塩酸	適量
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 1 4

## 点眼剤

(水性点眼剤)

表 10

SLp-NH <sub>2</sub>	1 0 0 0 m g
塩酸ピリドキシン	1 0 0 m g
アミノエチルスルホン酸	1 0 0 0 m g
マレイン酸クロルフェニラミン	5 0 m g
ホウ酸	1 0 0 0 m g
クエン酸ナトリウム	2 2 0 m g
グルコン酸クロルヘキシジン	2. 5 m g
水酸化ナトリウムまたは塩酸	適量
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

実施例 15

## 点眼剤

(水性点眼剤)

5

表 11

SLp-NH <sub>2</sub>	5 0 0 m g
シアノコバラミン	2 0 m g
L-アスパラギン酸カリウム	1 0 0 0 m g
濃グリセリン	1 4 0 0 m g
クエン酸ナトリウム	2 0 0 m g
グルコン酸クロルヘキシジン	5 m g
水酸化ナトリウムまたは塩酸	適量
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

実施例 16

## 点眼剤

## (水性点眼剤)

表 1 2

SLp-NH <sub>2</sub>	2 0 0 0 m g
フラビンアデニンジヌクレオチド	5 0 m g
シアノコバラミン	2 0 m g
塩化ナトリウム	9 0 0 m g
クエン酸ナトリウム	2 0 0 m g
グルコン酸クロルヘキシジン	2 . 5 m g
水酸化ナトリウムまたは塩酸	適量
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 1 7

## 点眼剤

5

## (水性点眼剤)

表 1 3

SLp-NH <sub>2</sub>	2 5 0 m g
酢酸ナトリウム	1 0 0 m g
濃グリセリン	2 6 0 0 m g
パラオキシ安息香酸メチル	2 0 m g
パラオキシ安息香酸プロピル	1 0 m g
クロロブタノール	2 5 0 m g
ポリビニルピロリドン	1 0 0 0 m g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 1 8

## 点眼剤

## (水性点眼剤)

表 1 4

SLp-NH <sub>2</sub>	2 5 m g
濃グリセリン	2 6 0 0 m g
ポリソルベート 8 0	1 0 0 m g
塩化ベンザルコニウム	5 m g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 1 9

## 点眼剤

5

## (水性点眼剤)

表 1 5

SLp-NH <sub>2</sub>	5 0 0 m g
ホウ酸	8 0 0 m g
ホウ砂	2 0 0 m g
塩化ナトリウム	5 0 0 m g
クロロブタノール	3 0 0 m g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 2 0

## 点眼剤

## (水性点眼剤)

表 1 6

SLp-NH <sub>2</sub>	0.1 m g
ラウリル硫酸ナトリウム	600 m g
ポリオキシエチレン ラウリルエーテル (BL-25)	3000 m g
ホウ酸	1700 m g
塩化ベンザルコニウム	10 m g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量
合計	100 m L

実施例 2 1

点眼剤

(水性点眼剤)

5

表 1 7

SLp-NH <sub>2</sub>	150 m g
酢酸ナトリウム	50 m g
塩化ベンザルコニウム	5 m g
塩化ナトリウム	650 m g
ヒト血清アルブミン	100 m g
水酸化ナトリウム	適量
希塩酸	適量
滅菌精製水	適量
合計	100 m L

実施例 2 2

点眼剤

(水性点眼剤)

表 1 8

SLp-NH <sub>2</sub>	700 m g
ホウ酸	2000 m g
α-シクロデキストリン	5000 m g
ホウ砂	適量
塩化ベンザルコニウム	5 m g
滅菌精製水	適量
合計	100 m L

実施例 2 3

点眼剤

(水性点眼剤)

5

表 1 9

SLp-NH <sub>2</sub>	5000 m g
ホウ酸	1600 m g
ホウ砂	1000 m g
ポリビニルピロリドンK 30	2000 m g
カフェイン	2000 m g
ポリエチレングリコール (平均分子量 4000)	5000 m g
パラオキシ安息香酸メチル	260 m g
パラオキシ安息香酸プロピル	140 m g
塩酸	適量
滅菌精製水	適量
合計	1000 m L

実施例 2 4

点眼剤

## (水性点眼剤)

表 2 0

SLp-NH <sub>2</sub>	2 5 m g
ビタミンB 2	5 0 m g
ビタミンB 6	1 0 0 m g
ビタミンB 1 2	0. 5 m g
塩酸ナファゾリン	5 0 m g
臭化フルトロピウム	2 0 m g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 2 5

## 点眼剤

5

## (水性点眼剤)

表 2 1

SLp-NH <sub>2</sub>	1 0 m g
ビタミンB 2	5 0 m g
ビタミンB 6	1 0 0 m g
ビタミンE	3 0 m g
塩酸オキシメタゾリン	2 5 m g
プロピオン酸フルチカゾン	5 0 m g
塩化リゾチーム	2 5 0 m g
塩酸リドカイン	3 0 0 m g
1-メントール	1 0 m g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 2 6

## 点眼剤

(水性点眼剤)

表 2 2

SLp-NH <sub>2</sub>	1 m g
アラントイン	5 m g
メチル硫酸ネオスチグミン	5 m g
フラビンアデニンジヌクレオチド	1 0 m g
イプロシロンアミノカプロン	1 0 0 m g
ホウ酸	2 0 0 0 m g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 2 7

5

## 点眼剤

(水性懸濁点眼剤)

表 2 3

SLp-NH <sub>2</sub>	1 0 0 0 m g
酢酸ナトリウム	1 0 0 m g
塩化ナトリウム	9 0 0 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 0 0 m g
パラオキシ安息香酸メチル	2 0 m g
パラオキシ安息香酸プロピル	1 0 m g
0. 1 N 塩酸	適量
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

## 実施例 2 8

## 点眼剤

(用時溶解型水性点眼剤)

[凍結乾燥製剤]

表 2 4

SLp-NH <sub>2</sub>	1 0 0 m g
ヒト血清アルブミン	1 g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

[溶解液]

5

表 2 5

酢酸ナトリウム	5 0 m g
塩化ベンザルコニウム	5 m g
塩化ナトリウム	6 5 0 m g
水酸化ナトリウム	適量
希塩酸	適量
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

実施例 2 9

点眼剤

(油性点眼剤)

表 2 6

SLp-NH <sub>2</sub>	1 m g
綿実油	適量
合計	1 0 m L

10

実施例 3 0

点眼剤

(コンタクトレンズ用点眼剤)

表 2 7

SLp-NH <sub>2</sub>	1 0 m g
ポロクサマー 407	1 0 0 m g
塩化ナトリウム	5 0 0 m g
ホウ酸	7 0 0 m g
ホウ砂	5 0 m g
ソルビン酸カリウム	2 0 0 m g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

実施例 3 1

## 点眼剤

(コンタクトレンズ用点眼剤)

5

表 2 8

SLp-NH <sub>2</sub>	5 0 0 m g
ポリソルベート 80	1 0 0 m g
塩化ナトリウム	5 0 0 m g
塩化カリウム	1 5 0 m g
リン酸2水素ナトリウム	2 0 0 m g
ホウ砂	3 0 0 m g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

実施例 3 2

## 点眼剤

(コンタクトレンズ用点眼剤)

表 2 9

SLp-NH <sub>2</sub>	1 m g
ポリソルベート 80	1 0 0 m g
塩化ナトリウム	5 0 0 m g
ホウ酸	7 5 0 m g
ホウ砂	5 0 m g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

実施例 3 3

## 点眼剤

(コンタクトレンズ用点眼剤)

5

表 3 0

SLp-NH <sub>2</sub>	1 0 0 m g
ポロクサマー 407	1 0 0 m g
塩化ナトリウム	4 5 0 m g
塩化カリウム	1 0 0 m g
リン酸2水素ナトリウム	2 0 0 m g
ホウ砂	2 0 0 m g
アルキルポリアミノエチルグリシン	1 0 m g
滅菌精製水	適量
合計	1 0 0 m L

実施例 3 4

## 眼軟膏剤

表 3 1

SLp-NH <sub>2</sub>	1 g
グリセリン	2 g
プロピレングリコール	1 g
流動パラフィン	2 g
パラオキシ安息香酸エチル	0. 01 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0. 01 g
プラスチベース	適量
合計	100 g

実施例 3 5

眼軟膏剤

表 3 2

SLp-NH <sub>2</sub>	0. 1 g
流動パラフィン	5 g
眼科用白色ワセリン	適量
合計	100. 0 g

5

実施例 3 6

眼軟膏剤

表 3 3

SLp-NH <sub>2</sub>	5 g
流動パラフィン	10 g
白色ワセリン	80 g
精製ラノリン	5 g
合計	100. 0 g

実施例 3 7

## 眼軟膏剤

表 3 4

SLp-NH <sub>2</sub>	0.01 g
グリセリン	2 g
プロピレングリコール	1 g
流動パラフィン	2 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.03 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.01 g
白色ワセリン	適量
合計	100 g

## 実施例 3 8

## 眼内灌流・洗浄剤

5

表 3 5

SLp-NH <sub>2</sub>	100 mg
塩化ナトリウム	500 mg
塩化カリウム	300 mg
塩化カルシウム (無水)	100 mg
硫酸マグネシウム (無水)	100 mg
酢酸ナトリウム (3水和物)	600 mg
クエン酸ナトリウム (無水)	900 mg
炭酸水素ナトリウム (無水)	200 mg
D-グルコース (無水)	150 mg
1 N 塩酸	適量
滅菌精製水	適量
合計	100 mL

以上記載したごとく、本発明の涙液分泌促進組成物は、優れた涙液分泌促進作用を有し、薬剤の副作用、疾患あるいは涙液分泌の機能低下等によるドライアイ

に対し、優れた治療薬となる。また、これによりドライアイに伴う眼乾燥、角膜充血、異物感、搔痒感等、視力障害、眼精疲労、不快感および灼熱感等を治療あるいは予防することもできる。

5 また、本発明の涙液分泌促進組成物はコンタクトレンズ用点眼液、コンタクトレンズ用洗浄液およびコンタクトレンズ用保存液さらにはコンタクトレンズ組成物にも応用できる物である。

#### 配列表フリーテキスト

SEQ ID NO:1

10 Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is amidated.

SEQ ID NO:2

Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is hydroxylated.

15 SEQ ID NO:3

Designed peptide having PAR-2 agonist activity. Xaa at 1 is trans-cinnamoyl-Leu. Xaa at 6 is Orn. The C-terminal amino acid residue is amidated.

SEQ ID NO:4

20 Designed peptide having PAR-1 and PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is amidated.

SEQ ID NO:5

Designed control peptide. The C-terminal amino acid residue is amidated.

## 請求の範囲

1. PAR-2を活性化させる成分を含むことを特徴とする涙液分泌促進組成物。

2. 成分がペプチドである請求項1記載の涙液分泌促進組成物。

3. ペプチドが、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH<sub>2</sub>（配列番号1）、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH（配列番号2）およびtrans-シンナモイル-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-オルニチン-NH<sub>2</sub>（配列番号3）から成る群より選択される配列を含むペプチドであることを特徴とする請求項2記載の涙液分泌促進組成物。

4. 成分がタンパク質である請求項1記載の涙液分泌促進組成物。

5. タンパク質がトリプシンおよび／またはトリプターゼである請求項4記載の涙液分泌促進組成物。

6. 成分の失活化または分解を阻害する物質を併用および／または配合することを特徴とする請求項1～5のいずれか1項記載の涙液分泌促進組成物。

7. 物質がペプチダーゼインヒビターであることを特徴とする請求項6記載の涙液分泌促進組成物。

8. ペプチダーゼインヒビターがアマスタチンであることを特徴とする請求項7記載の涙液分泌促進組成物。

9. DDS製剤化されていることを特徴とする請求項1～8のいずれか1項記載の涙液分泌促進組成物。

10. 経皮吸収製剤化されていることを特徴とする請求項1～9のいずれか1項記載の涙液分泌促進組成物。

11. 眼科用組成物であることを特徴とする請求項1～9のいずれか1項記載の涙液分泌促進組成物。

12. 眼科用組成物が洗眼剤、点眼剤、眼軟膏剤または眼用ゲル剤の形態であることを特徴とする請求項11記載の涙液分泌促進組成物。

13. 眼科用組成物がコンタクトレンズ用点眼剤、コンタクトレンズ用保存液、またはコンタクトレンズ用洗浄液の形態であることを特徴とする請求項11

記載の涙液分泌促進組成物。

14. 請求項1～8のいずれか1項記載の涙液分泌促進組成物を保持および／または含有することを特徴とするコンタクトレンズ。

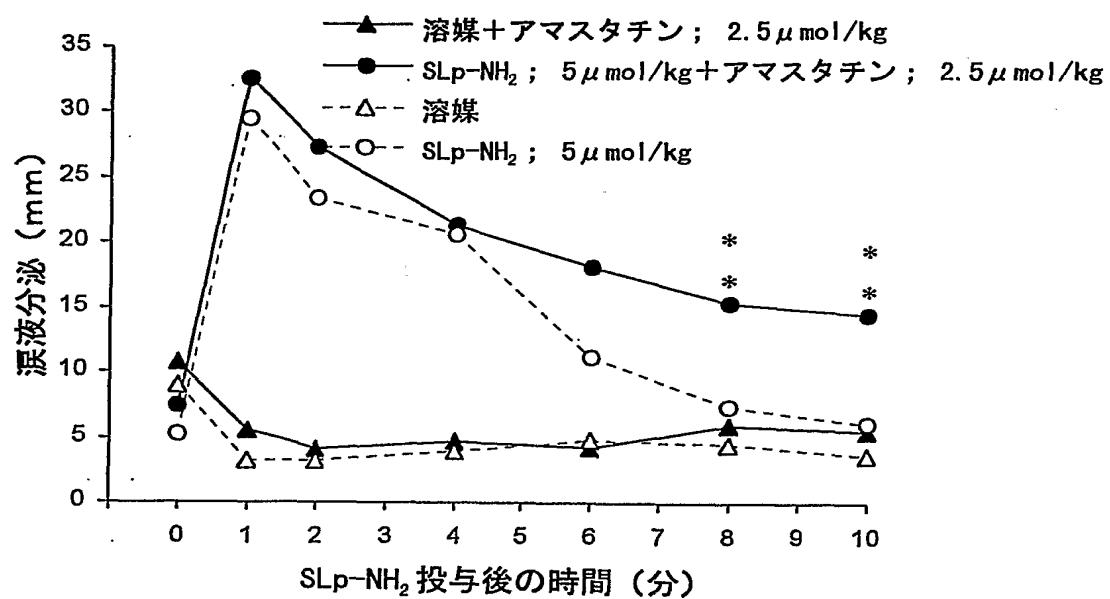
5 15. 請求項1～8のいずれか1項記載の涙液分泌促進組成物を持続的に放出するように、保持および／または含有することを特徴とする請求項14記載のコンタクトレンズ。

16. 請求項1～8のいずれか1項記載の涙液分泌促進組成物を含むことを特徴とする眼疾患治療剤または予防剤。

10 17. 眼疾患が、ドライアイ、角膜上皮剥離、角膜炎、角膜潰瘍または結膜炎であることを特徴とする請求項16記載の眼疾患治療剤または予防剤。

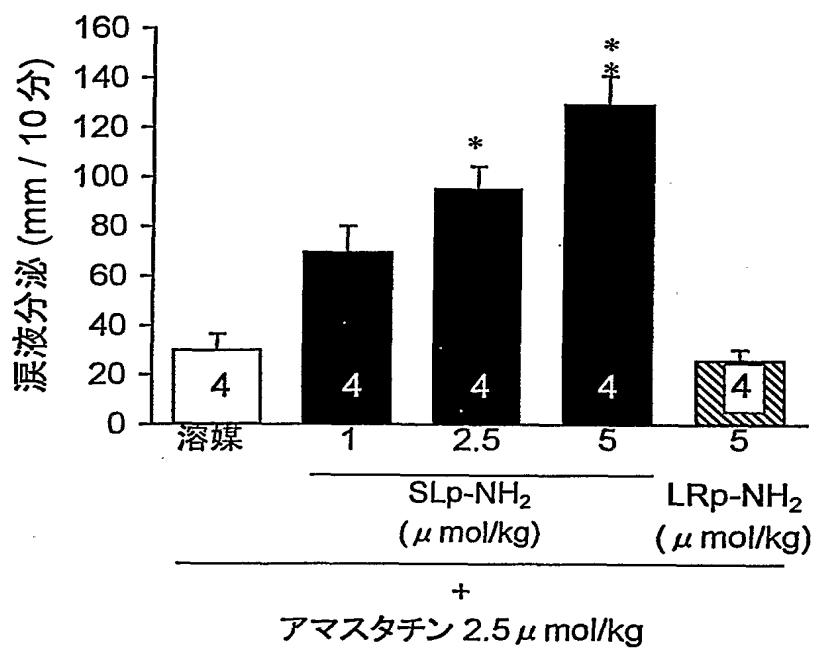
1/2

図 1



2/2

図 2



## SEQUENCE LISTING

<110> Fuso Pharmaceutical Industries Ltd.

5 <120> Composition for tear salivation

<130> 169165

<160> 5

10

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

15

<220>

<221> AMIDATION

<222> 6

20 <223> Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C-terminal  
amino acid residue is amidated.

<400> 1

Ser Leu Ile Gly Arg Leu

1

5

25

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD RES

<222> 6

5 <223> Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is hydroxylated.

<400> 2

Ser Leu Ile Gly Arg Leu

10 .1 5

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

15 <213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 1

20 <221> MOD\_RES

<222> 6

<221> AMIDATION

<222> 6

25 <223> Designed peptide having PAR-2 agonist activity. Xaa at 1 is trans-cinnamoyl-Leu. Xaa at 6 is Orn. The C-terminal amino acid residue is amidated.

<400> 3

Xaa Ile Gly Arg Leu Xaa

1 5

<210> 4

<211> 5

5 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> AMIDATION

10 <222> 5

<223> Designed peptide having PAR-1 and PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is amidated.

<400> 4

15 Ser Phe Leu Leu Arg

1 5

<210> 5

<211> 6

20 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> AMIDATION

25 <222> 6

<223> Designed control peptide. The C-terminal amino acid residue is amidated.

<400> 5

4/4

Leu-Arg-Gly-Ile-Leu-Ser

1

5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/08687

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.C1<sup>7</sup> A61K45/00, A61K38/08, A61K38/48, A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1<sup>7</sup> A61K45/00, A61K38/08, A61K38/48, A61P27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2000 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	N.M Schechter, et. al., "Corneal and Conjunctival Keratinocytes Contain Functional Protease-Activated Receptors", Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol.38, No.4, (1997), p.S923	1-17
A	Sverker Nystedt, et al., "Molecular Cloning of a Potential Proteinase Activated Receptor", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.91, (1994), pp.9208-9212	1-17
A	Yukitaka DANJO, et al., "Ruiekimaku Shiso no Shogai to Sono Chiryo", Atarashii Ganka, Vol.14, No.11, (1997), pp.1631-1636	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 March, 2001 (07.03.01)

Date of mailing of the international search report  
21 March, 2001 (21.03.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K45/00, A61K38/08, A61K38/48, A61P27/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K45/00, A61K38/08, A61K38/48, A61P27/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2000年

日本国登録実用新案公報 1994-2000年

日本国実用新案登録公報 1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	N. M Schechter, et al., "Corneal and Conjunctival Keratinocytes Contain Functional Protease-Activated Receptors", Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 38, No. 4, (1997), p. S923	1-17
A	Sverker Nystedt, et al., "Molecular Cloning of a Potential Proteinase Activated Receptor", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, (1994), p. 9208-9212	1-17
A	檀上幸孝ら, "涙液膜水層の障害とその治療", あたらしい眼科, Vol. 14, No. 11, (1997), 1631-1636	1-17

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.03.01

国際調査報告の発送日

21.03.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子

4C 9261



電話番号 03-3581-1101 内線 3451